



Perbedaan Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Lokasi Tumor, Diameter Tumor, dan Subtipe Risiko *Basal Cell Carcinoma*

The difference in Vascular Endothelial Growth Factor Expression Based on Age, Gender, Tumor Location, Tumor Diameter and Basal Cell Carcinoma Risk Subtype

Aina Safina Sudjatnika^{1*}, Hermawan Istiadi², Meira Dewi Kusuma Astuti², Devia Eka Listiana², Udadi Sadhana²

¹Residen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Dosen Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi Rumah Sakit Kariadi, Semarang, Indonesia

*Penulis Korespondensi: Aina Safina Sudjatnika. Email: sillafina@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 22 Mei 2025

Accepted : 30 Desember 2025

Kata Kunci:

BCC,
ekspresi VEGF,
klinikopatologi

Keywords:

BCC,
VEGF expression,
clinicopathology

Abstrak

Latar Belakang: *Basal cell carcinoma* (BCC) adalah kanker kulit tersering dengan peningkatan jumlah kasus akibat paparan sinar matahari. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah faktor proangiogenik yang kuat, dan berperan penting dalam progresi kanker kulit. Penelitian bertujuan membuktikan perbedaan Ekspresi VEGF BCC berdasarkan karakteristik klinikopatologis pasien. **Metode:** Penelitian cross sectional menggunakan sampel blok parafin dari 39 pasien dengan diagnosis histopatologi BCC di RS Kariadi periode Januari 2017 hingga Desember 2020. Ekspresi VEGF dinilai secara semi-kuantitatif dengan menggabungkan skor persentase dan skor intensitas sel-sel tumor yang diwarnai diantara total sel-sel ganas. Data klinikopatologis yang diamati meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, diameter tumor, subtipe risiko BCC. Data akan dianalisis menggunakan uji uji beda (*Chi-Square* dan uji *t* tidak berpasangan atau *Mann-Whitney*).

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi VEGF antar kelompok usia ($p = 0,296$); jenis kelamin ($p = 0,822$); lokasi tumor ($p = 0,121$); diameter ulkus ($p = 0,660$); subtipe risiko ($p = 0,641$) pasien BCC.

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi VEGF berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, lokasi tumor, diameter tumor, dan subtipe risiko pasien BCC.

Abstract

Background: *Basal cell carcinoma* (BCC) is the most common skin cancer, with cases increasing due to sun exposure. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) is a potent proangiogenic factor and plays a key role in skin cancer progression. This study aimed to demonstrate differences in VEGF expression in BCC based on patient clinicopathological characteristics.

Methods: This cross-sectional study utilized paraffin blocks samples from 39 patients with a histopathological diagnosis of BCC at Kariadi Hospital from January 2017 to December 2020. VEGF expression was assessed semi-quantitatively by combining the percentage score and the intensity score of stained tumor cells among the total malignant cells. Clinicopathological data included age, sex, tumor location, tumor diameter, and BCC risk subtype. Data will be analyzed using difference tests (*Chi-Square* test and unpaired *t*-test or *Mann-Whitney* test).

Results: No significant differences were found between VEGF expression and the following clinicopathological variables: age ($p = 0.296$), sex ($p = 0.822$),

tumor location ($p = 0.121$), ulcer diameter ($p = 0.660$), and risk subtype ($p = 0.641$). All p -values were > 0.05 , indicating no statistically significant association.

Conclusion: Age, sex, tumor location, tumor diameter, and risk subtype show no significant difference with VEGF expression.

PENDAHULUAN

Basal Cell Carcinoma (BCC) adalah kanker kulit yang paling sering muncul dengan insiden yang terus meningkat karena populasi yang menua dan paparan sinar matahari. BCC menyumbang sekitar 75% dari semua *Non Melanoma Skin Cancers* (NMSC) dan hampir 25% dari semua kanker yang didiagnosis di Amerika Serikat serta menempati urutan ketiga sebagai jenis kanker terbanyak di Indonesia. Insidensi Kanker ini terus meningkat secara global sebesar 3-10% setiap tahunnya.¹⁻⁴ BCC umumnya terjadi pada populasi lanjut usia, dihubungkan dengan paparan sinar matahari kumulatif dan kerusakan eksogen lainnya. Peningkatan tertinggi BCC terjadi pada individu kulit putih dengan usia >80 tahun.^{4,5} BCC tumbuh secara slow growing, berasal dari sel basal sehingga dapat disebut sel berdiferensiasi basaloid namun dapat menyusup ke jaringan sekitar dan menyebabkan kerusakan. Mutasi pada *Patched 1* (PTCH1) adalah penyebab paling sering BCC, karena menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan *Hedgehog* yang tidak terkontrol, diikuti seringnya mutasi pada Tumor Protein 53 (TP53) akibat kerusakan DNA oleh sinar ultraviolet (UV).⁶

Tumor ini berasal dari stem cell di folikel rambut atau dermis antar folikel, dan tidak melalui tahap lesi prakanker terlebih dahulu. Lokasi yang paling sering terkena adalah bagian tubuh yang terpapar sinar UV, terutama kepala dan leher, kemudian batang tubuh dan lengan atau tungkai.⁴

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) diakui sebagai faktor proangiogenik utama, dan trombospondin 1 dan 2 sebagai faktor antiangiogenik. VEGF adalah faktor proangiogenik yang kuat dan beberapa penelitian telah menetapkan peran penting untuk VEGF di kanker kulit. VEGF dapat meningkatkan karsinogenesis kulit dengan mengubah kelangsungan hidup, proliferasi,

atau batang keratinosit dan sel tumor secara autokrin.^{4,7}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi VEGF berdasarkan karakteristik klinikopatologis pasien BCC.

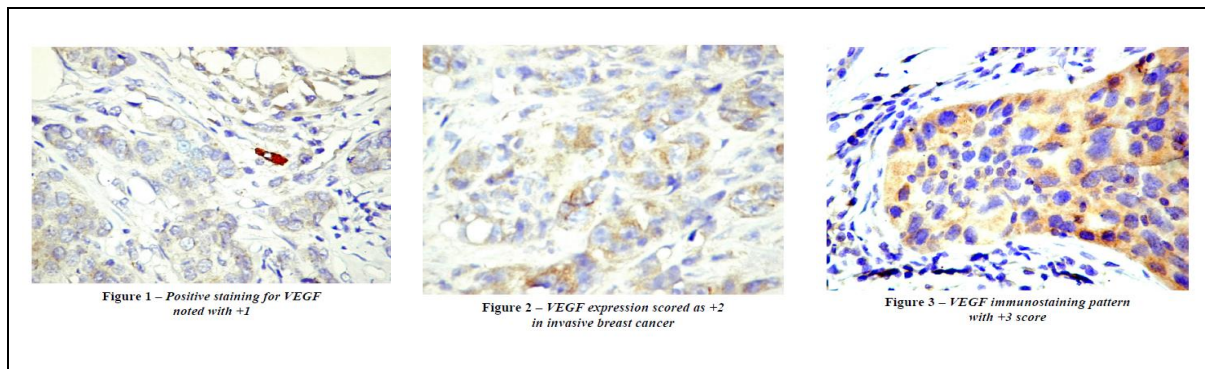
METODE

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Kariadi. Desain penelitian adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien BCC yang telah terkonfirmasi diagnosis histopatologinya dengan pulasan hematoxylin eosin (H&E) di RS. Kariadi Semarang dari Januari 2017-Desember 2020 didapatkan total 40 sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah rekam medik dengan data klinik yang lengkap, meliputi: identitas, jenis kelamin, usia terdiagnosis, predileksi tumor dan diameter tumor. Blok parafin yang mengandung jaringan yang adekuat untuk dilanjutkan pemeriksaan panel imunohistokimia. Kriteria eksklusi jika blok parafin tidak terpulas dengan pemeriksaan imunohistokimia akibat *processing* jaringan kurang baik atau blok parafin dengan identitas sama.

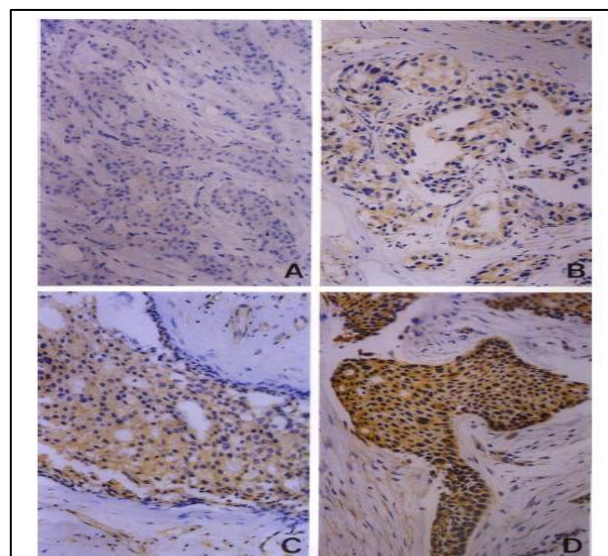
Variabel terikat dalam penelitian ini adalah ekspresi VEGF yang dinilai secara semikuantitatif dengan menggabungkan skor persentase dan skor intensitas sel-sel tumor yang diwarnai diantara sel-sel ganas total terpulas warna kekuningan atau coklat dengan pembesaran 400x. Sediaan diberi skor 0 jika tanpa pewarnaan, skor 1 jika warna kuning muda, skor 2 jika warna coklat dan skor 3 jika warna coklat gelap. Proporsi tumor yang terpulas per 100 sel dinilai sebagai Skor 0 jika terpulas $< 10\%$, skor positif 1 jika terpulas 10 hingga $< 25\%$, skor positif 2 jika terpulas positif 25 hingga $< 50\%$, dan skor positif 3

jika terpulas >50%. Variabel bebas meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, diameter

tumor dan sub tipe risiko (dikelompokkan menjadi *low risk* dan *high risk*).



Gambar 1. Hasil Pewarnaan immunostaining VEGF berdasarkan persentase. 1. VEGF positif (+) 1. 2. VEGF positif (++) 2. 3. VEGF positif (+++) 3.



Gambar 2. Pewarnaan immunohistokimia VEGF, ekspresi pada sitoplasma sel tumor berdasarkan intensitas. A. Tanpa pewarnaan. B. Kuning muda. C. Cokelat. D. Cokelat gelap.

Jenis data yang dikumpulkan berupa data sekunder untuk identitas pasien, usia, jenis kelamin, predileksi tumor, diameter tumor, diagnosis PA, dan data primer berupa ekspresi VEGF. Prosedur kerja meliputi pencatatan nomor PA dan pelengkapan data klinik, pengambilan blok parafin dan *slide* HE pasien, peninjauan ulang sediaan, dan dilanjutkan pewarnaan Imunohistokimia VEGF

dengan hasil dievaluasi oleh dua pembaca independen secara *blind*.

Analisis data dilakukan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 21. Uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antara VEGF dan variabel kategorik, sementara analisis variabel numerik dilakukan menggunakan uji *t* tidak berpasangan untuk data terdistribusi normal dan uji *Mann-*

Whitney untuk data yang tidak terdistribusi normal, dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan izin penelitian dari RS Kariadi. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian, ditemukan 60 sampel blok parafin dari pasien BCC yang menjalani operasi di RS Kariadi Semarang. Dari jumlah tersebut, 19 sampel tidak memenuhi kriteria penelitian karena blok parafin

tidak ditemukan, sementara 2 sampel lainnya memiliki identitas yang sama.

Berdasarkan data pada Tabel.1, sebagian besar pasien BCC berusia lebih dari 60 tahun, dengan jumlah 25 kasus (64,1%). Pasien perempuan lebih banyak dibanding laki-laki, yaitu 61,5% dan 38,5%. Lokasi tumor lebih sering ditemukan pada area wajah dibandingkan area tubuh lainnya, dengan persentase 79,5% dan 20,5%. Sebagian besar pasien BCC tidak memiliki ulkus, dan di antara yang memiliki ulkus, ukuran yang paling sering ditemukan adalah kurang dari 5 cm (76,9%), sementara yang lebih besar dari 5 cm hanya 2,6%.

Tabel 1. Tabel uji hubungan terhadap VEGF

Variabel	VEGF			p
	1	2	3	
Usia				
< 60	1 (7,1%)	4 (28,6%)	9 (64,3%)	0,296 [‡]
≥ 60	4 (16%)	9 (36%)	12 (48%)	
Jenis kelamin				
Perempuan	4 (16,7%)	7 (29,2%)	13 (54,2%)	0,822 [‡]
Laki-laki	1 (6,7%)	6 (40%)	8 (53,3%)	
Lokasi				
Non wajah	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	0,121 [‡]
Wajah	2 (6,5%)	11 (35,5%)	18 (58,1%)	
Ukuran				
Non ulkus	3 (10%)	12 (40%)	15 (50%)	0,660 [¶]
< 5 cm	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	
> 5 cm	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Subtipe resiko				
Low risk	4 (13,8%)	10 (34,5%)	15 (51,7%)	0,641 [‡]
High risk	1 (10%)	3 (30%)	6 (60%)	

Keterangan : [‡] Mann-Whitney (alternatif χ^2); [¶] Kruskal-Wallis (alternatif χ^2)

Sementara itu, dari 39 kasus BCC, 18 kasus menunjukkan ekspresi VEGF yang positif dan sesuai dengan lokasi terbanyak BCC.

Hubungan Usia dengan Ekspresi VEGF

Pada penelitian ini, BCC banyak ditemukan pada kelompok usia diatas 60 tahun (64,1%). Ekspresi pada kelompok usia > 60 tahun menunjukkan ekspresi yang lebih tinggi

meskipun kurang berbeda bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Josh *et al.* yaitu insiden BCC terbanyak di dekade ke 4 hingga ke 6, rata-rata usia 60 tahun.^{8,9} Berdasarkan penelitian Arisanty *et al.*, BCC banyak terjadi di usia lanjut, dengan rata-rata di usia 65 tahun dimana usia tua juga dikaitkan dengan keganasan kulit sebagai akibat akumulasi kelainan genetik herediter maupun mutasi genetik yang diperoleh selama hidup.⁸

Pada penelitian Toha *et al.* menyebutkan, seiring bertambahnya usia, paparan sinar ultraviolet (UV) yang terakumulasi dari waktu ke waktu semakin tinggi, sementara kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) akibat paparan tersebut mengalami penurunan berkurangnya jumlah melanosit pada kulit orang lanjut usia menyebabkan sinar UV dapat menembus lebih dalam ke lapisan dermis, yang pada akhirnya memperluas tingkat kerusakan jaringan kulit.¹⁰

Hubungan Jenis Kelamin dengan Ekspresi VEGF

Hasil analisis dari 39 kasus BCC, menunjukkan bahwa BCC lebih sering terjadi pada wanita daripada pria, dengan rasio 61,5% berbanding 38,5%. Sebanyak 13 pasien wanita memiliki ekspresi VEGF yang positif, namun tidak berbeda bermakna dibanding pria ($p = 0,822$) (Tabel 1).

Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Jong Soon Choi *et al.*, dimana tidak ada perbedaan bermakna ekspresi VEGF antar kelompok jenis kelamin. Hal ini dapat terjadi karena adanya fakta bahwa saat ini paparan sinar matahari dapat mengenai semua gender karena perubahan gaya hidup dan pekerjaan antar gender.¹¹

Mawardi *et al.*, yang juga melaporkan prevalensi BCC lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Bassukas *et al.* menyebutkan, pada usia peralihan dari remaja ke dewasa, perempuan cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena BCC dibandingkan laki-laki.¹¹⁻¹³

Hubungan Lokasi Predileksi Tumor dengan Ekspresi VEGF

Penelitian sebanyak 39 kasus BCC, 18 diantaranya menunjukkan ekspresi VEGF yang positif, namun perbedaan ekspresi antar kelompok lokasi tumor tidak berbeda bermakna ($p = 0,121$) (Tabel 1).

Penelitian yang dilakukan Lupu M *et al.* menunjukkan BCC lebih sering pada area fronto-temporal dan lebih banyak pada area dekat pembuluh darah arteri. Pada penelitian ini ekspresi VEGF juga lebih tinggi pada area wajah (Gambar 3).^{14,15} Pada penelitian Arisanty *et al.* teori bahwa prekursor BCC lainnya berasal dari folikel rambut mendukung temuan ini, karena area kepala, wajah, dan leher mengandung lebih banyak folikel rambut dibandingkan bagian tubuh lainnya.⁸

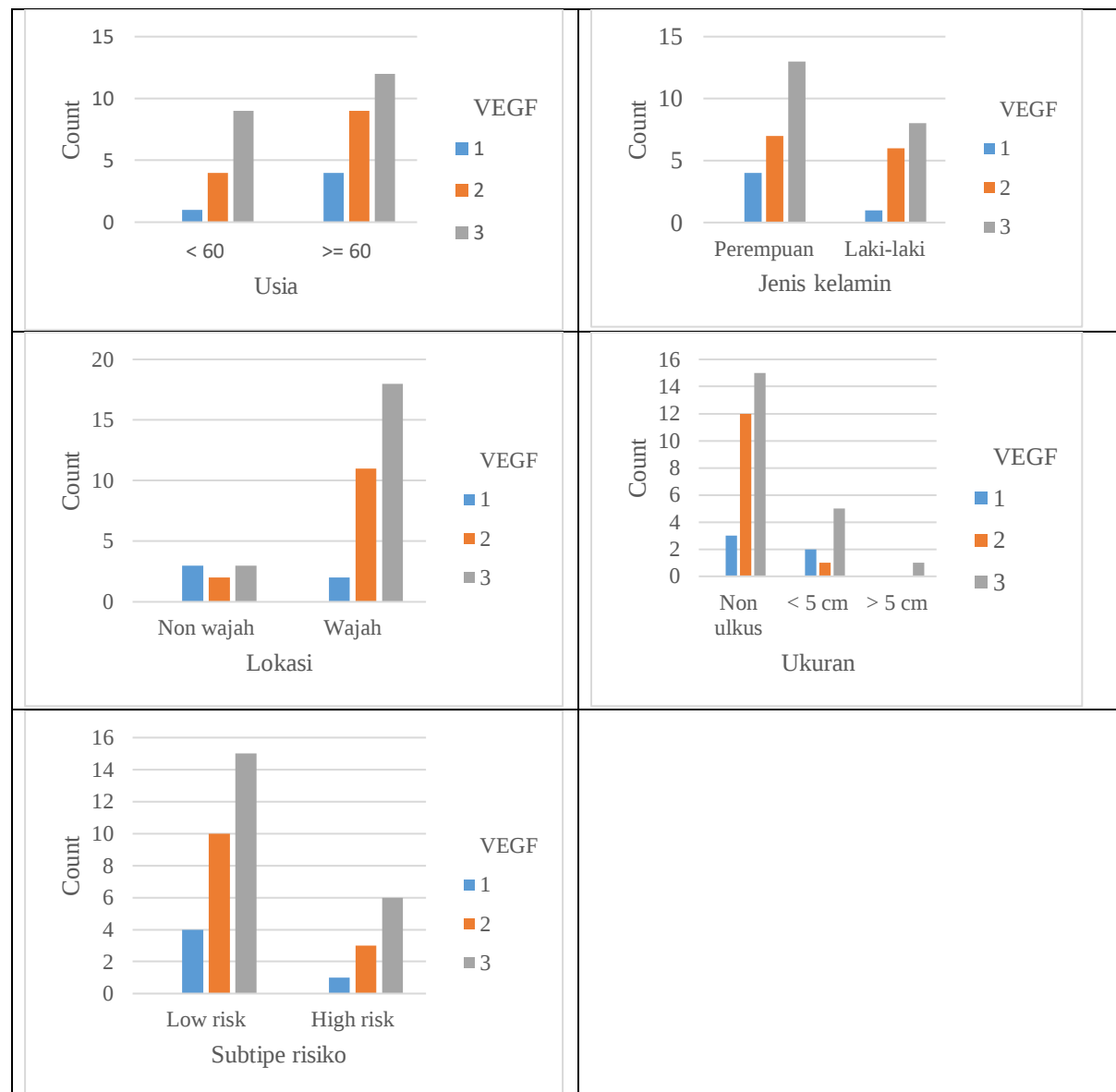
Toha *et al.* menyebutkan bahwa lokasi anatomi yang paling sering terkena berada di area *midface*, dengan persentase sebesar 68,4%. Sebagian besar kasus ditemukan pada daerah hidung (42,1% atau 8 sampel), diikuti oleh area sekitar mata (15,8% atau 3 sampel), dan pipi (10,5% atau 2 sampel).¹⁰ Tingginya angka kejadian di area *midface* diduga karena BCC pada lokasi ini cenderung menyebar melalui jalur perineural dan memiliki angka kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan lokasi lainnya. Selain itu, BCC dengan karakteristik agresif juga lebih sering dijumpai di area ini.^{9,10}

Hubungan Ukuran Ulkus Tumor dengan Ekspresi VEGF

Analisis 39 kasus BCC, 15 diantaranya berupa BCC non ulcus. Kelompok BCC *non ulcus* mengekspresikan VEGF lebih tinggi meskipun tidak terdapat perbedaan bermakna dengan BCC *ulcus*. ($p = 0,660$) (Tabel 1). Tidak ditemukan hubungan yang jelas antara kepadatan vaskular dan kedalaman invasi pada BCC. Hal ini sejalan dengan konsep yang menganggap bahwa perubahan angiogenik pada stroma terjadi sebelum perilaku invasif berkembang.

Toha *et al.* menemukan bahwa ekspresi VEGF-A lebih tinggi pada BCC agresif dibandingkan dengan BCC non-agresif ($p = 0,035$). Namun penelitian ini tidak secara spesifik membahas hubungan antara ekspresi VEGF-A dan ukuran massa tumor. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara ekspresi VEGF dan ukuran tumor pada berbagai jenis karsinoma, namun penelitian

mengenai hubungan ukuran tumor BCC dengan ekspresi VEGF masih terbatas.¹⁰



Gambar 3. Grafik hubungan ekspresi VEGF dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, ukuran ulkus tumor, dan subtipe risiko BCC

Hubungan Subtipe Risiko BCC dengan Ekspresi VEGF

Hasil penelitian dari 39 kasus BCC, menunjukkan BCC *low risk* lebih banyak mengekspresikan VEGF, namun tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan BCC *high risk* ($p = 0,641$) (Tabel 1). Sebuah studi

terbaru oleh Vuletic *et al.* membandingkan ekspresi *Microvessel Density* (MVD) dan VEGF menggunakan antibodi CD34 dan VEGF, terkait dengan histotipe BCC dan demografi.^{10,14} Jenis BCC yang termasuk dalam studi ini adalah superfisial, nodular, kistik, keratinositik, adenoid, infiltratif, dan metatipikal. Hasil penelitian tersebut me-

nunjukkan bahwa MVD lebih tinggi, namun tidak ada perbedaan signifikan dalam ekspresi VEGF pada tipe infiltratif, adenoid, metatipikal, dan nodular.^{8,9} Ekspresi VEGF terendah ditemukan pada BCC superfisial, sementara sub tipe infiltratif dan metatipikal menunjukkan nilai tertinggi. Hasil ini memperkuat fakta bahwa potensi angiogenik BCC terkait dengan histotipe lesi.^{7,14}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi VEGF antar kelompok usia, jenis kelamin, lokasi tumor, ukuran dan ulcus tumor, serta sub tipe risiko pasien BCC.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan proporsi sampel yang bervariasi dan jumlah yang lebih banyak. Sampel kelompok sub tipe *low risk* dan *high risk* lebih proporsional, serta perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi ekspresi VEGF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–33.
2. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359–72.
3. Chen OM, Kim K, Steele C, Wilmas KM, Aboul-Fettouh N, Burns C, et al. Advances in management and therapeutics of cutaneous basal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3720):1–19.
4. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, Schmuth M, Nguyen VA. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2021;19(7):1021–41.
5. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Pietro FR Di, et al. Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–33.
6. Topik MM, Handayani M. Peranan jalur hedgehog pada karsinoma sel basal. *Galen J Kedokt Dan Kesehat Mhs Malikussaleh*. 2022;1(3):52.
7. Tzoutzos K, Batistatou A, Kitsos G, Liasko R, Stefanou D. Study of microvascular density and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in cancerous and precancerous lesions of the eyelids. *Anticancer Res*. 2014;34(9):4977–83.
8. Arisanty R, Habiburrahman M, Maharani MAP. Clinicopathologic and Histomorphological Aspect of Basal Cell Carcinoma in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital: A Retrospective Analysis of Twenty Years Experience. *EJournal Kedokt Indones*. 2021;9(2):118–28.
9. Josh F, Mappiwali A, Sukanto TH. Evaluasi kasus karsinoma sel basal di makassar periode januari 2017 sampai desember 2019. *J Rekonstruksi Dan Estet*. 2021;6(2):56.
10. Toha SS, Rahman A, Mochtar M, Julianto I, Dharmawan N, Mawardi P, et al. Kejadian karsinoma sel basal di RSUD dr. Moewardi surakarta berdasarkan sub tipe histopatologi menurut jenis kelamin, usia, lokasi anatomi, dan diameter tumor. *Cermin Dunia Kedokt*. 2019;46(4):256–60.
11. Choi JS, Lee DC, Chang HK. Expression of vascular endothelial growth factor is a clinically useful predictor for aggressive basal cell carcinoma. *Kosin Med J*. 2018;33(1):75–84.
12. Bassukas ID, Tatsioni A. Male Sex is an inherent risk factor for basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2019;
13. Mawardi P, Julianto I, Dharmawan N, Sari Toh S, Putra Wirawan E, Effendy I.

The difference of angiogenic agent expression in basal cell carcinoma related to its aggressiveness. *Glob Dermatology*. 2021;7:1–4.

14. Vuletic MS, Jancic SA, Ilic MB, Azanjac GL, Joksimovic IS, Milenkovic SM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvascular density assessment in different histotypes of basal cell carcinoma. *JBUON*. 2014;19(3):780–6.
15. Lupu M, Caruntu C, Popa MI, Voiculescu VM, Zurac S, Boda D. Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives (Review). *Oncol Lett*. 2019;17(5):4112–25.